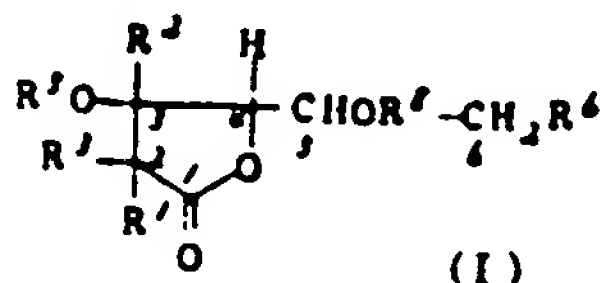


化合物が商業的に提供されることが望ましい。

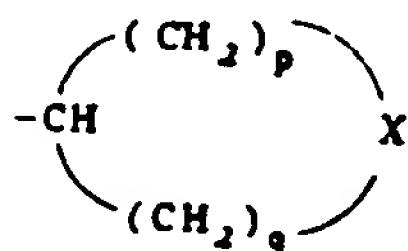
本発明は酸形成用剤および酸形成阻害剤を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^6 は OH , NH_2 または OR^7 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ アルケニル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ アルキニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル- $\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル (X は O , CO , S , NH , $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2)$ アルキル, SO または SO_2 を表わす) または

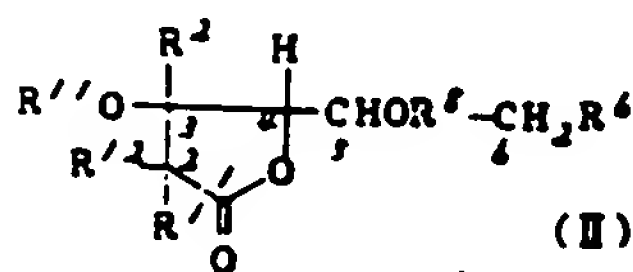


(X は前記と同意義であり、 p と q の合計は 1 ~

エニルは前記と同意義を表わす) を表わす。但し R^7 および R^8 の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



(R^1 , R^2 , R^6 および R^7 は前記と同意義である。 $\text{R}^{1'}$ は H または R^2 (前記で定義) を表わし、 $\text{R}^{1'}$ は OH , OR^8 (前記で定義) または NH_2 を表わす。但し、 $\text{R}^{1'}$ が H 以外の場合は $\text{R}^{1'}$ は OH である。)

で表わされる化合物を、式 R^6Z または R^7Z (式中 Z は p -トシル、メシルまたは硫酸ジアルキル鹽基などのハロゲンまたはハロゲン機脱離基を表わし、 R^6 および R^7 は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

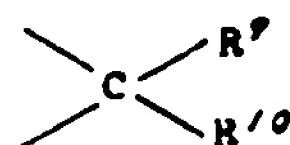
(b) $\text{R}^{1'}$ が H 以外であり、 R^6 が OR^7 を表わし、 R^7

11 538-131978 (4)

である) で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^6 および R^7 は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{ジ}(\text{C}_1-\text{C}_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

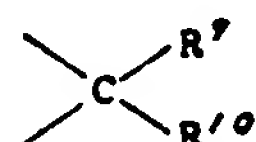
R^6 は H , F , または OR^7 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ H , $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル およびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^7 および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^7 および R^{10} はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル (置換フ

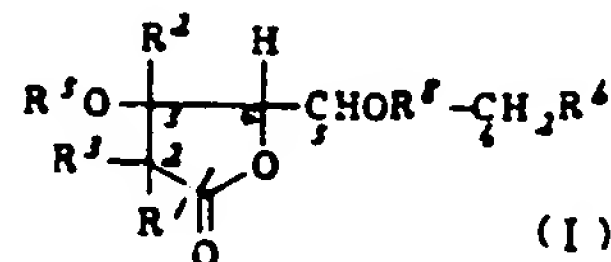
および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^7 および R^{10} は前記と同意義である)

で表わされる基を表わす (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し R^7 および R^8 は水素を表わす) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

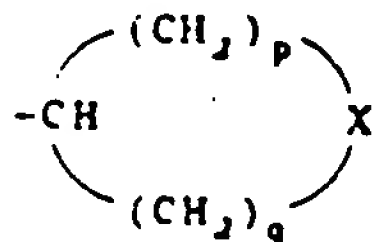


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^6 は OH , NH_2 または OR^8 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHR}^{1'})_m-\text{Y}-\text{R}^{1'}$ (m は 0 から 12, Y は O , S または単結合を表わす。 $\text{R}^{1'}$ は H または (C_1-C_2) アルキルおよび

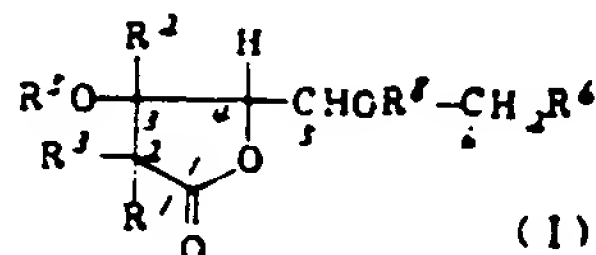
R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリルを表わす)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- X -(C_1-C_{12})アルキル(X は O , CO , S , NH , $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または SO_2 を表わす)または



(X は前記と同意義であり、 p と q の合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, ジ(C_1-C_8)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H , F , または OR^7 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキル



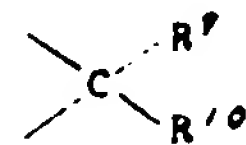
(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は OH , NH_2 または OR^4 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHR}^{12})_m-\text{Y}-\text{R}^{13}$ (m は0から1/2, Y は O , S または単結合を表わす。 R^{12} は H または (C_1-C_8) アルキルおよび R^{13} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- X -(C_1-C_{12})アルキル(X は O , CO , S , NH , $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または SO_2 を表わす)または

(以下余白)

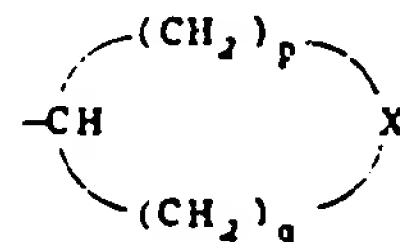
およびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^7 および R^8 が一続きになつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_8) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす、但し R^9 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を表わす。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

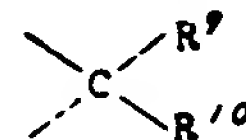
(以下余白)



(X は前記と同意義であり、 p と q の合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, ジ(C_1-C_8)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H , F , または OR^7 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^7 および R^8 が一続きになつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコキシ

ン、ニトロ、 CP_3 および (C_1-C_3) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_3) アルキル基を表わすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^3 がOHを表わす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたはFを表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

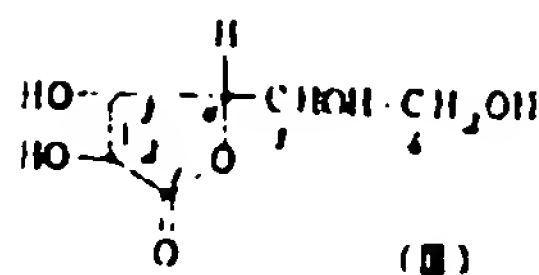
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(III)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_3(S)$ -2-オキソ-3-アミノ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(IV)式の化合物を称することにする。

(以下余白)

11253-131978 (8)

(III)式で表わすことができる。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_3(S)$ -3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

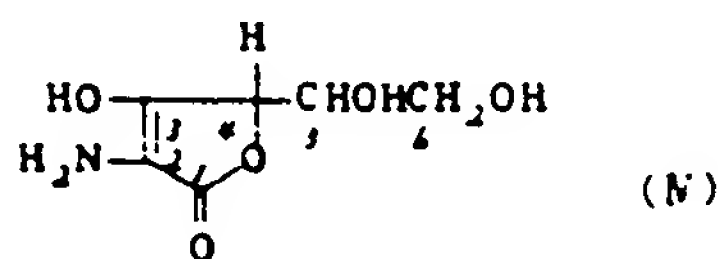
$C_6(R)C_3(R)$ -3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_3(R)$ -3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_3(S)$ -3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-L-グロフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_3(S)$ -3-ケト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_3(R)$ -3-ケト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソスコルバミン酸

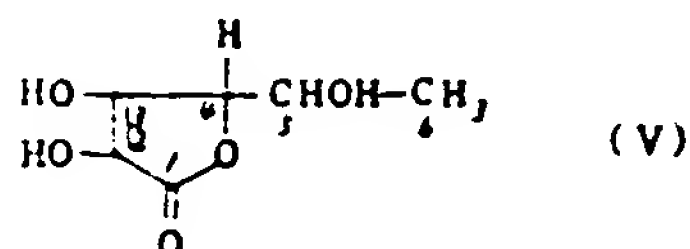
ロン酸ラクトン(エノール型): D-イソスコル
バミン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-ケト-2-アミノヘキサウ
ロン酸ラクトン(エノール型): D-スコルバミ
ン酸

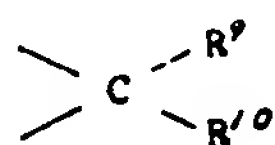
$C_6(S)C_2(S)$ -3-ケト-2-アミノヘキサウ
ロン酸ラクトン(エノール型): L-イソスコル
バミン酸

本明細書中で「アスコルビン酸」および「スコ
ルバミン酸」という用語を用いた場合は、ある絶
対的配置を特に明記しない限り、4つの立体異性
体全てを包含する。

6-デオキシアスコルビン酸は次の(V)式で表
わすことができる。



アスコルビン酸と同様に、4位と5位の不斉中
心により4つの立体異性体が存在する。(V)式の

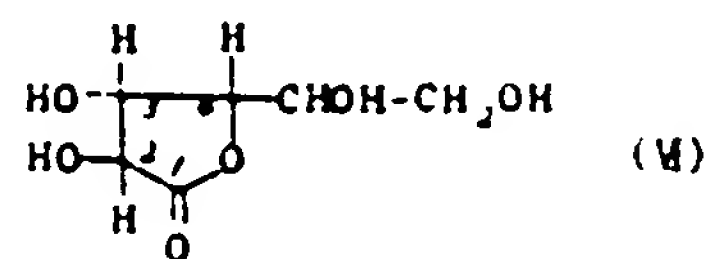


で表わされる基を扱う場合に得られる構造は、
 R^p および R^q が共にHでないときはケタールにな
り、 R^p または R^q がHの時はアセタールになる。
例えば、 R^p がメチルで R^q がエチルの場合に得ら
れる構造は、5位と6位にある隣接ヒドロキシと
形成したメチルエチルケトンのケタールになる。

上式における $R^6, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ お
よび R^{12} は、以下の非置式および置式置換表ラジ
カルにより具体化される。エチル、n-プロピル、
イソプロピル、sec-ブチル、n-ブチル、イソ
ブチル、イソアミル、n-アミル、n-アミル、
2-ペンチル、3-ペンチル、3-メチル-2-
ブチル、2-ヘキシル、1-ヘキシル、3-ヘキ
シル、4-メチル-1-ペンチル、3-メチル-
1-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、1-
ペンチル、2,3-ジメチル-1-ブチル、2,3-
ジメチル-1-ペンチル、2,3,4-トリメチル-

化合物は6-デオキシアスコルビン酸と称する。
または、3-ケト-6-デオキシアスコルビン酸
ラクトン(エノール型)と称する。

ジヒドロアスコルビン酸およびジヒドロイソア
スコルビン酸は次の(VI)で表わすことができる。



体系的に、上記の化合物は、2,3-ジヒドロキシ
-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフ
ラン酸として命名される。式からも分るように、
ジヒドロアスコルビン酸には4つの不斉中心が存
在する(即ち、2位、3位、4位および5位の炭
素)。従つて、本発明の範囲内にある派生形成出
害物質として活性な、上式(VI)で表わされる2⁶(
=16)の立体異性体ならびにそのエーテル類、ア
セタール類およびケタール類が存在する。

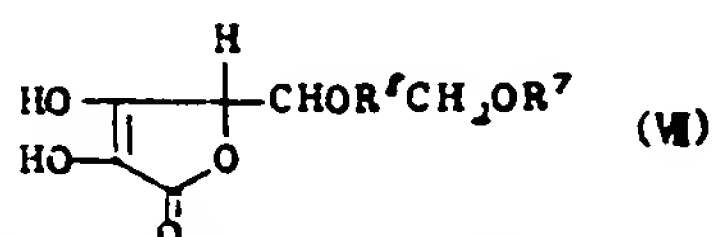
R^6 が $-OR^7$ を置き換へ R^7 と R^6 が一緒になつて式

1-ペンチル、2,2,4-トリメチル-1-ペンチ
ル、2,4,4-トリメチル-2-ペンチル、イソオ
クチル、イソヘプチル、n-ヘプチル、2-ヘプ
チル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、2-オクチ
ル、3-オクチル、4-オクチル、2-メチル-
2-ブテニル、2-メチル-3-プロペニル、アリ
ル、メチル、クロチル、シクロブチル、シク
ロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、
3-メチルシクロペンチル、3-エチルシクロヘ
キシル、シクロヘプチル、4-メチルシクロヘ
プチル、2-メチルシクロヘプチル、シクロオク
チル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセ
ニル、3-シクロヘキセニル、2-シクロペンテ
ニル、3-エチル-2-シクロヘキセニル、2-シ
クロペンテニル、4-メチル-2-シクロヘプ
テニル、4-シクロオクテニル、2-ブロモエチル
2-ヨードエチル、ベンジル、o-クロロベンジ
ル、m-プロモベンジル、2,4-ジクロロベンジ
ル、p-ニトロベンジル、2-ヨードベンジル、
4-ホルイロベンジル、1-メチル-4-トリフ

メチルベンジル、2-メチル-2-クロロベンジル、2-エトキシベンジル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチル、ビシクロ[3.3.0]オクタニル、ビシクロ[2.4.0]オクタニル、ビシクロ[3.3.0]オクタニルエチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニルメチル、ビシクロ[3.3.1]ノネニル、ビシクロ[3.3.1]ノネニルメチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.3.1]ヘプタニルプロピル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニルメチル、ビシクロ[4.2.0]オクタニル、ビシクロ[4.2.0]オクタニルメチル、3-メチルビシクロ[4.2.0]オクタニル、ビシクロ[4.3.1]シクロドデシル、ビシクロ[4.3.1]シクロドデシルメチル、ビシクロ[5.3.0]シクロドデセニル、5-メチルビシクロ[5.3.0]シクロドデセニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニルエチル、ビシクロ[3.2.0]

ヘプタニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニルメチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルメチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルメチル、2-イソプロピルビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、2-イソプロピル-3-メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、n-ヘンタシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-エイコシル、n-ドコシル、2-テトラデシル、4-テトラデシル、6-テトラデシル、7-テトラデシル、7-ヘキサデシル、8-ヘキサデシル、9-オクタデシル、2-オクタルドデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、テトラヒドロゲラニル、1,2-メチルトリデシル、ミリストレイル、ミリステラシル、オレイル、リノレイル、1,2-メチルトリデセン-9-イル等。

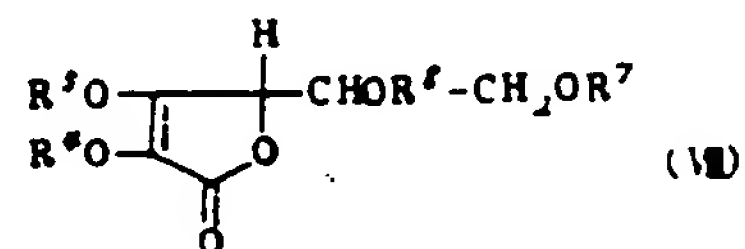
2位と3位の炭素の間に二重結合を形成しR⁶が-OR⁶を表わす(I)式の化合物は、(VI)式



[式中、R⁷およびR⁶は前記と同意義である。]

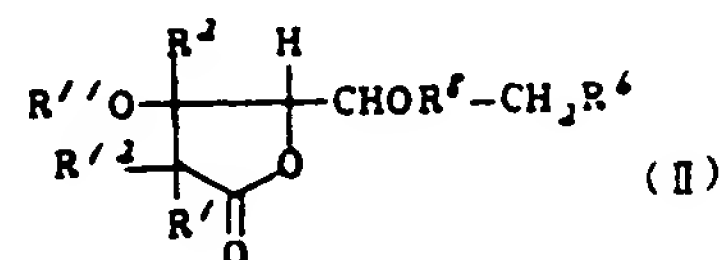
で表わされるアスコルビン酸もしくはイソアスコルビン酸またはそのケタールもしくはアセタールに、1モルか2モルのアルカリ金属低級アルカノレートなどの塩基および式R⁶ZまたはR⁷Zで表わされるアルキル化剤[R⁶およびR⁷は前記と同意義であり、Zはハロゲン(Cl, I, Br)などの脱離基(求核性置換し得る基)またはハロゲン様脱離基(例えばp-トシル(スルホン酸p-トルエン)またはメシル(スルホン酸メタン))である。]を反応させることにより製造し得る。硫酸ジアルキル(R₂SO₄)も用い得る。塩基とアルキル化剤を共に1モル用いた場合は、上記の反応により3位にエーテル基を形成する。2位と3位に同じエーテル基を有するジエーテル体を製造したい場合は、塩基とアルキル化剤を共に2モル用いる。得

られるジエーテル体は下記(VII)式で表わされる。



[式中、R⁶、R⁷、R⁶は前記と同意義である。但し、R⁶とR⁷は同じ基を表わす。]

R⁶とR⁷が異なる基であるジエーテル体を製造したい場合は、例えばR⁷がエチルのときは、(II)式



[式中、R¹、R²、R⁶およびR⁶は前記と同意義であり、R¹はエチル、R²は-OHを表わす。]

で表わされるモノエーテル体を、R⁶Z(R⁶およびZは前記と同意義を表わすが、但し、R⁶はエチルではない)で表わされるアルキル化剤と1モルの塩基とに反応させる。たとえアルキル化剤を1モルだけ用いて3位だけのエーテル体を製造しよう

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に5位または6位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（L-アスコルビン酸エーテルを） L-アスコルビン酸のγ-アセトニド（(VI)式）におい

てR¹とR²が一緒になつて、（モノアセトニドを）（モノアセトニドを）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で調製し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(V)式で表わされるケタールおよびアセタールは、ジイキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの常法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、環上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ロブチル-L-アスコルビン酸（化合物1）

L-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（102g）、ヨウ化ロブチル（345g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ロブチル-L-アスコルビン酸が沈澱するのでこれを濾取し、濾液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈澱が生成した。得られた沈澱を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量＝約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3～5mmの厚さの海砂を乗せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し、更に2～4mm厚さの海砂を乗せた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であつた。次に、シリカー沈澱乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に詰まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂（3～6mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（8ml）をカラムに通じたが、所望のL-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（4ml）を溶離液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが所

出した。培養を再開させると、3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値：C. 51.72; H. 6.94

実測値：C. 51.45; H. 6.72

マス・スペクトル・ピーク：232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値：C. 46.59; H. 3.61; Cl. 21.16

実測値：C. 46.34; H. 3.53; Cl. 20.88

マス・スペクトル・ピーク：428 (分子イオン), 192

3-O-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク：216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アリル)-L-アスコルビン

計算値：C. 54.93; H. 4.61; F. 6.68

実測値：C. 55.07; H. 4.42; F. 6.49

マス・スペクトル：284 (分子イオン)

3-O-(10-カルボキシ-α-デシル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値：C. 56.66; H. 7.83

実測値：C. 56.93; H. 7.55

マス・スペクトル・ピーク：361 (分子イオン), 58

3-O-n-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/529から369

2,3-ジ-(O-α-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応液から単離]

計算値：C. 72.49; H. 11.48

実測値：C. 72.64; H. 11.28

収量：1.269

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値：C. 56.55; H. 6.29

実測値：C. 56.12; H. 5.93

マス・スペクトル・ピーク：256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-デシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸3309から71839

マス・スペクトル・ピーク：344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-ブロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸1769から39869

計算値：C. 45.24; H. 3.80; Br. 23.15

実測値：C. 45.45; H. 3.57; Br. 22.94

pKa = 10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸2339から41949

計算値：C. 36.72; H. 4.62; Br. 24.43

実測値：C. 36.46; H. 4.92; Br. 24.23

マス・スペクトル・ピーク：328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値：C. 58.06; H. 5.85

実測値：C. 58.17; H. 5.59

マス・スペクトル・ピーク：310 (分子イオン)

3-O-(2-フタルイミドエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク：349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-O-(n-ヘキサデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値：C. 65.97; H. 10.07; O. 23.97

実測値：C. 66.24; H. 9.84; O. 24.07

測定：pKa = 11.10

赤外線スペクトル：ν 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(O-n-ヘキサデシル)-L-ア

アスコルビン酸(化合物15)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 13.36

実測値: C. 72.92; H. 11.88; O. 13.07

赤外線スペクトル: ν 1740.1680 cm^{-1}

測定: 測定である蓋無し

3-0-0-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸(化合物16)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760.1710.1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414(分子イオン), 334.177.116.97

3-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物17)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.42; H. 10.37

赤外線スペクトル: ν 1757.1705.1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 1297.98.63

2,3-ジ-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物18)

マス・スペクトル・ピーク: 300(分子イオン), 240.147.125.89

3-0-(4-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物22)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755.1695 cm^{-1}

^1H NMR: δ 17036.15009.13562.13282.12953.12942.11973.7463.7106.6858.6182

3-0-(3-トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755.1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295.274.228.159

^{13}C NMR: δ 17032.14994.11985.746671.14.6862.6181

3-0-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770.1680 cm^{-1}

3-0-0-アイソシル-L-アスコルビン酸(化合物19)

マス・スペクトル: 456(分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1690.1705.1758.3436 cm^{-1}

3-0-ベンジル-L-アスコルビン酸(化合物20)

計算値: C. 58.65; H. 5.30

実測値: C. 58.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266(分子イオン), 228.166.148.107.91

赤外線スペクトル: ν 1760.1695 cm^{-1}

3-0-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740.1690.1680 cm^{-1}

ルビン酸(化合物24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740.1685.1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280(分子イオン), 262.186.162.134.105.91

3-0-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物25)

計算値: C. 61.22; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755.1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294(分子イオン), 176.158.147.131.119.91

3-0-0-オクタデシル-D-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C. 67.3; H. 10.4

実測値: C. 67.1; H. 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700.1755.2840.2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428(分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸

(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

2-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 63.31; H, 10.26; N, 2.55;

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、濾過して、濾液から溶媒を真空除去すると、約 1.5 g の残渣を得た。シリカのプレパラティブ TLC は 3 つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の n-ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O-n-ブチル-56-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 5.5 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-56-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物30)

115558-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物31)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O-n-ブチル-56-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 56-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトキシド (3.24 g) およびヨウ化n-ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを常温で約72時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 5.63

実測値: C, 59.33; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3

3-O-n-ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O-n-ブチル-56-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約 0.5 g) を氷酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O-n-ブチル-L-アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

析およびその他の物理化学的測定法により、実施例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

実施例4

5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(89.2g)をp-ジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をゆつくり加え、得られた混和液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 104g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルロースでろ過した。ろ液を濃縮すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 18.3g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

溶媒剤として用いてシリカ60カラムで洗浄した。洗浄物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を回収した。この結晶をトルエンで洗浄して、5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 35.6g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 6.10$

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 38.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 38.2; Cl, 13.9

滴定: $\text{pK}_a = 6.10$

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

11458-131778 (13)

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1755, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: $\text{M}^+ = 278$

5,6-O-ウンデシリデン-L-アスコルビン酸 (化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 6.48$

マス・スペクトル: $\text{M}^+ = 327$

実施例5

5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物36)

L-アスコルビン酸(88g)ジオキサン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1晩攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 6.55$

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下余白)

実施例 6

3-O- α -オクタデシル- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 39) の調製

Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (20g)、ナトリウムメチレート (5g)、臭化 α -オクタデシル (32.9g) および DMSO (400ml) で調製した反応液を常温で約 5 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる所望の 3-O- α -オクタデシルエーテルを実施例 1 の方法で精製した。クロマトグラフィー後、精製した 3-O- α -オクタデシル- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (約 1.52g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 103

実測値: C, 69.2; H, 106

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870, 2930 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 11.4$

滴定: $\text{pK}_a = 9.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 43)

滴定: $\text{pK}_a = 10.31$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 425; H, 52

実測値: C, 427; H, 54

滴定: $\text{pK}_a = 10.4$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010, 3300 cm^{-1}

2,3-ジ-O- α -オクタデシル- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 45)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のケターム酸としては次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,5-ジメトキシフェニル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 40)

滴定: $\text{pK}_a = 10.59$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フタルイミドエチル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 41)

滴定: $\text{pK}_a = 10.32$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルメチル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000, 3340 cm^{-1}

滴定: 滴定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノブチル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 46)

滴定: 滴定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260, 3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 cm^{-1}

滴定: 滴定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- Δ^6 -O-(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 48)

滴定: $\text{pK}_a = 10.10$

マス・スペクトル・ピーク: 331.336

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}

3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)

計算値: C, 61.7; H, 6.3

実測値: C, 59.9; H, 5.7

赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 1.07$

マス・スペクトル・ピーク: 350.335

3-O- α -オクタデシル-5,6-O-(1-クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 19.1; Cl, 7.1

実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 19.0; Cl, 7.3

滴定: $\text{pK}_a = 9.0$

マス・スペクトル・ピーク: 502.453

赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}

3-O- α -ペンタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 1.09$

マス・スペクトル・ピーク: 426.411

2,3-O- α -ペンタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)

滴定: 滴定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 636.621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 324.309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)

マス・スペクトル・ピーク: 446.431

滴定: 滴定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)

赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}

滴定: 滴定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424.409

3-O-(1,1-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}

滴定: $\text{pK}_a = 1.079$

マス・スペクトル: M^+ 387

3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)

滴定: $\text{pK}_a = 1.040$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 297.282

3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)

3-O- α -ブチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-0-0-ヘキサデシル-56-0-(1-メチル

エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-0-0-デシル-56-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 356, 345

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-0-(2-メトキシエチル)-56-0-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 5.38 (一重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実験例7

2-0-ペンシル-3-0-0-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を包有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-0-ペンシル-3-0-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 62%。

計算値: C, 70.99; H, 9.45

実測値: C, 71.05; H, 9.63

^1HMR : δ 7.35 (一重線, 5H), 5.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

腫瘍は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その機構により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を表わす1つの方法は次の試験方法によるものである。

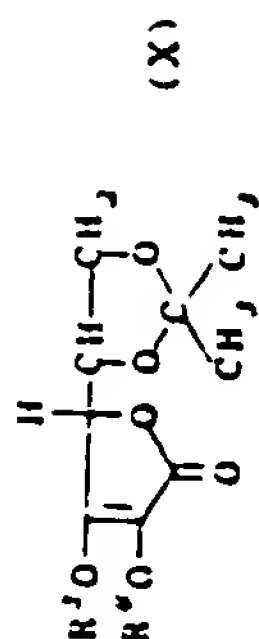
3-0-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (化合物63)の調製

3-0-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸(0.932g)を無水DMF(7.5ml)に溶解した。この溶液を、磁気攪拌器、乾燥用の管および滴加用漏斗を装備した50ml容の3片付丸底フラスコに入れたNaH(245ミリモル)の無水DMF(10ml)懸濁液に、室温で真空雰囲気中ゆつりと加えた。反応液を25分間(H_2 の発生が止まるまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(2ml)溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒剤として酢酸エチル-トルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを15%フィコル(Ficoll)(7~8ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して8~10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の濃度を、誘起される屈曲血管の数が8~10本の範囲内になるように高低させて調整する。

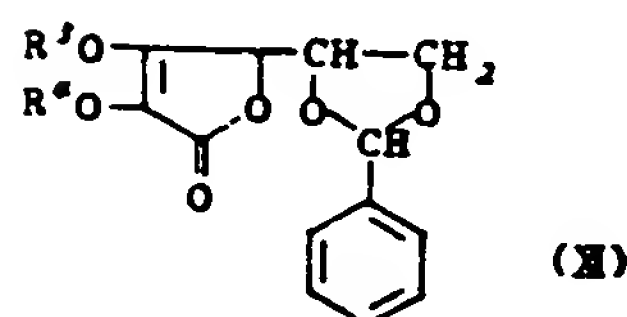
次に、体重20~22gの15 SPF/ND4系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹ずつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を体側に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶媒に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

第 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	平均阻害率 (%)	投与量範囲 (mg/kg)
36	H	H	48	10
39	α-オクタデシル	H	38-82	25-300
41	2-フェニルエチル	H	30	120
42	エトキシカルボニルメチル	H	12	10
44	2-プロモエトキシエチル	H	71	240
45	α-オクタデシル	α-オクタデシル	18-85	25
46	4-シアノブチル	4-シアノブチル	47-82	25-150
47	4-フルオロベンジル	4-フルオロベンジル	45	37.5
48	4-ニトロベンジル	H	42-85	150
49	3-フェノキシプロピル	H	36	150
51	α-ペンタデシル	H	15-85	25-150
52	α-ペンタデシル	α-ペンタデシル	15-85	25-150
53	3-フルオロベンジル	H	27-82	25
54	4-シアノベンジル	4-シアノベンジル	36-91	25
56	11-ヒドロキシウンデシル	H	67	150
57	4-シアノブチル	H	37-72	37.5-150
58	メチル	H	15	10
59	α-ブチル	H	60	10
60	α-ヘキシル	H	41	10
61	α-オクチル	H	48	10
62	2-メトキシエチル	H	28-61	10-240

第 3 表



R ¹	R ²	阻害率 (%)
α-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

※ 150 mg/kg 腹腔内投与

第 4 表

3-O-α-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸の評価

腹腔内投与量 (mg/kg)	阻 害 率 (%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 75.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる腺の腺管形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害活性は、肺転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマシソン肺 (M/09) 癌 (Madison lung (M/09) carcinoma) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マシソン肺転移検定

マシソン肺 (M/09) 癌は、同質遺伝子の B A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はメイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass) の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り刻み、固やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (M A Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/09 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成熟細胞 / $\times 10^4$ 個に換算する。M109細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに腹腔注射する。接種量はマウス / 匹当り 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する2日前に任意に / 0 匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔注射した。 / 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸に関する試験結果を第5表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第1カラムは処置薬剤を、第2および第3カラムは30日目または42日目の肺当りの病変の数 (\pm 標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤	肺当りの病変数 (平均 \pm 標準偏差)	
	30日目	42日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.8 ± 0.6	2.0 ± 1.8
サイトキサン (30 mg/kg) [*]	2.4 ± 1.5	---
3-O- α -オクタデシル-L- アスコルビン酸 (35 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.6 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル-L- アスコルビン酸 (35 mg/kg) + サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

* サイトキサンは / 2 日目から4日毎に腹腔内投与した。

上記の実験における肺転移の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する肺の病変について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

第6表

処置薬剤 ^{**}	肺当りの病変数 (平均 \pm 標準偏差)
	/ 6日目
エマルホア (対照)	69.8 ± 0.4
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	3.38 ± 9.6
3-O- α -オクタデシル-L- アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 ± 3.4
3-O- α -オクタデシル-L- アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 5.1

** 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は400または1000 mg/kg 以上である。

脈管形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の刺毛

部分に、被検薬剤を (ICFA投与の30分前に)、ICFA (incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内注射して、注射部位をはつきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを / 日2回、3日間行なつたのち、はつきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で4週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ \times 幅 / 2) を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸 ($10 \sim 300 \text{ mg}$) を / 日に / 回または2回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を4~7日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに / 日 / 回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の脈管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIIのコラーゲンをストラグイッチとニニ

ニ (Sirelich and Nimal) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプⅡのコラーゲン濃度を 2 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 6 匹の生まれつきのルイス雄性ラット (Charles River Breeders, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times \times$ の $\times \times \times \times$ 抗体の濃度を、タイプⅡのコラーゲンを変化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 [Avrameas et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969).

Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 613 (1976)] を用いた受動的血球凝集反応法により観察する。タイプⅡのコラーゲンに対する凝集応答または遅延型過敏応答はラジオメトリック・イヤー・インデックス・アッセイ (radioisotopic ear index assay) [Hostala, Immunology, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨損傷および衰弱の効果は、それぞれの匹から 2~3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- α -オクタデシル-5 β -0-(ノーマチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および 3-0- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に変えることはなかつた。3-0- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90~100% 低くなつた。3-0- α -オクタデシル-5 β -0-(ノーマチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかつた。

3-0- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、12.5 mg/kg では後肢容量を約 25% 軽減させ、17.5 mg/kg では後肢容量は対照と差異がなかつた。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量 12.5 および 25 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33~67%)。3-0-(α -トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 15 mg/kg を経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-0-ビス(4-シアノベンジル)-5 β -0-(ノーマチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-0-(4-シアノブチル)-5 β -0-(ノーマチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および 5 β -0-(ノーマチルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を眼害形成阻害剤として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の適量を 1 匹以上の汎用される製薬上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、薬物、デンプン、滑沢剤およびその他の所望に応じた製薬上許容される賦形剤の混合物を、活性成

分をそれぞれが100~500ppm含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割線をつけることよい。片頭痛投与用には、薬物を層板または緩衝板として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、眼瞼形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の薬用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人 弁理士 岩崎 光雄(印) 名

第1頁の続き

SI Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号
4(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

⑫発明者 ラッセル・エル・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アパート1-B3475番地

⑬発明者 ジェス・アール・ビューリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

⑭発明者 ステフエン・エル・ブリツグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑮発明者 ジョセフ・ダブリユ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360